UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947 — N° 5

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SANG DANS LA MALADIE D'OSLER

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 25 octobre 1946

PAR

Maurice-Pierre PEYRI

Né à BAZAS (Gironde), le 2 Octobre 1919

Examinateurs de la Thèse :

MM. DAMADE, professeur..... *Président*

FONTAN, professeur..... } *Juges*

BROUSTET, agrégé..... } *Juges*

DUBARRY, agrégé..... } *Juges*

BAZAS

IMPRIMERIE-PAPETERIE CHARLY DUBREUIL

Cours Général de Gaulle

1946

PEYRI (Maurice).

Contribution à l'étude du sang dans la Maladie d'Osler. — Bazas, Dubreuil, 1946. In-8° 51 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 5)

PEYRI (Maurice).

Contribution à l'étude du sang dans la Maladie d'Osler. — Bazas, Dubreuil, 1946. In-8° 51 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 5)

PEYRI (Maurice).

Contribution à l'étude du sang dans la Maladie d'Osler. — Bazas, Dubreuil, 1946. In-8° 51 p.

(Thèse Médec. Bordeaux 1946-1947. N° 5)

PEYRI (Maurice).

Contribution à l'étude du sang dans la Maladie d'Osler. — Bazas, Dubreuil, 1946. In-8° 51 p.

(Thèse Médec. Bordeaux 1946-1947. N° 5)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947 - N° 5

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SANG DANS LA MALADIE D'OSLER

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 25 octobre 1946

PAR

Maurice-Pierre PEYRI

Né à BAZAS (Gironde), le 2 Octobre 1919

Examinateurs de la Thèse :

MM. DAMADE, professeur..... *Président*

FONTAN, professeur..... } *Juges*

BROUSTET, agrégé..... } *Juges*

DUBARRY, agrégé..... } *Juges*

BAZAS

IMPRIMERIE-PAPETERIE CHARLY DUBREUIL

Cours Général de Gaulle

1946

FACULTÉ DE MÉDECINE & DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPERIE.

ASSESSEUR : M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. DENIGES, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, ANDERODIAS, LANDE, DUVERGEY, CARLE, LEURET, PERY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	N...	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
id.	DUPERIE.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurg. et gynécol.	CHARRIER.	Clinique opthalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIERE.	Clinique des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique	N...
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques	BONNIN.
Hygiène	N...	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie	DERVILLEE.	Clin. des mal. des voies urinaires	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RECHOU.	Clin. mal. nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Chimie	CHELLE.	Clin. doto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Pharmacie	VITTE.	Hydrologie thérap. et climatol.	CREYX.
Physiologie	FABRE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants	FONTAN.		

PERRENS (Maladies mentales). FAUGERE (Obstétrique).

AGREGES EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	POUYANNE.
Physiologie	N...	Obstétrique	N...
Médecine générale	PIECHAUD.	id.	MAHON.
id.	N..	Ophtalmologie	N...
id.	N...	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	N...
id.	N...	Physique médicale	N...
id.	SARIC.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
id.	DUBARRY.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	N...	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSE.	id.	N...
id.	N...	Histoire natur. méd. et parasitol.	N...
id.	MAGENDIE.	Histologie	BROUSSY.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

COURS COMPLEMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSE.	Cryptogamie	GIRARD.
Accouchements	MAHON.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Puériculture	FAUGERE.	Bactériologie	MOUREAU.
Zoologie et parasitologie	N...	Physiologie	Mlle ROUGIER.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie biologique	TAYEAU.
Ophtalmologie	N...	Parasitologie et biologie appliquée	PAUTRIZEL.
Anatomie	J. BEAUVIEUX.	Pathologie chirurgicale	J. VILLAR.
Chimie minérale	CASTAGNOU.	Pathologie chirurgicale	J. CHAVANNAZ.
Botanique	GIRARD.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA FEMME

Dont l'affection sait si bien me réconforter et dont les conseils avisés me sont si utiles, je fais présent de ce travail comme gage de mon attachement sincère.

A MON PERE

A MA MERE

A MES BEAUX PARENTS

A TOUS LES MIENS

A Monsieur le Docteur Maurice BROUSTET

Vous m'avez accueilli dans votre intimité avec une bienveillance paternelle et vos conseils pleins de sagesse m'ont été d'un très grand secours. Je vous en remercie du fond du cœur.

A MES AMIS

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX

A Monsieur le professeur agrégé BROUSTET

Médecin des Hôpitaux.

Vous avez été pour moi un maître savant et un ami plein de simplicité. Je vous dois aujourd'hui l'inspiration de ce travail pour lequel vous m'avez aidé de votre expérience. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur FONTAN

Professeur de Clinique Médicale infantile,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de l'Académie.

En respectueux hommage.

A Monsieur le Professeur agrégé DUBARRY

Médecin des Hôpitaux.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. DAMADE

Professeur de Clinique des Maladies infectieuses,
Médecin des Hôpitaux,
Médaille d'Argent des Epidémies,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Académie.

Pour le très grand honneur qu'il nous fait en acceptant de présider cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Contribution à l'Etude
DU SANG
dans la Maladie d'Osler

AVANT-PROPOS

Depuis bientôt trente ans, de nombreux travaux ont été consacrés à certaines particularités hématologiques qui, sans être absolument spéciales à la maladie d'Osler, passent cependant pour se rencontrer avec le maximum de fréquence dans cette affection.

Il y a quelques années même, certains auteurs n'ont pas craint, se basant sur ces constatations hématologiques et sur d'autres observations d'ordre anatomo-pathologique de réviser la conception classique de l'endocardite lente. Il nous a semblé intéressant, à l'occasion d'une observation clinique particulièrement démonstrative, d'envisager cette question du sang dans la maladie d'Osler, pour tâcher de préciser à la lumière des travaux anciens et de nos propres constatations, quelles étaient les conclusions touchant le déterminisme de cette maladie qui pouvaient être tirées de cette étude.

Nous envisagerons ainsi successivement, après le cas clinique qui nous a servi de point de départ, les divers types de formule sanguine rencontrés chez les Oslériens, ainsi que leur pourcentage respectif. Puis, abordant l'étude hématologique d'ensemble de la maladie, nous tâcherons de voir quels sont les caractères morphologiques des cellules endo-

thélioïdes parfois présentes dans le sang au cours de l'affection, quelles peuvent être leur origine et leur signification, enfin quel sens peut être attribué à certains phénomènes de concentration leucocytaire au niveau des capillaires.

Dans une dernière partie, nous essayerons de voir comment peut être compris le rôle de ces variations hématologiques dans le cadre général de la maladie d'Osler; et quelle conception pathogénique peut en être déduite.

Notre travail est certes bien modeste et une étude plus approfondie eut sans doute mieux convenu à un pareil sujet; nous nous sommes cependant efforcés de mener à bien autant que possible et dans la mesure de nos faibles moyens cet ouvrage qui va mettre un point final à nos études médicales. En exprimant une fois encore notre gratitude à tous ceux qui nous ont aidé, nous réclamons l'indulgence de nos juges et de nos lecteurs.

PREMIERE PARTIE

OBSERVATION

Nous devons tout d'abord remercier Messieurs les Professeurs agrégés Broustet et Saric, ainsi que Monsieur le Docteur Bergaud, qui nous ont permis de publier ici ce cas intéressant d'un malade de leur service, et dont les conseils éclairés nous ont été d'un très grand secours dans la rédaction de ce modeste travail. C'est du fond du cœur que nous leur disons : Merci.

Ce cas clinique, qui a été le point de départ de notre étude, concerne M. P..., 48 ans, gardien de prison.

C'est en septembre 1945 qu'ont débuté les troubles morbides dont la persistance et la gravité devaient amener, un mois plus tard, l'entrée du malade à l'Hôpital. A cette époque, en effet, il est pris d'une température continue mais très désordonnée, oscillant entre 38° et 38°8, et de troubles hépato-digestifs sévères. D'abord, pendant quelques jours, une diarrhée tenace accompagnée de douleurs angineuses poignantes et persistantes, d'une fatigue intense et de sensation de fièvre (la température n'a pas été prise à ce moment-là), puis survient une douleur très vive dans l'hypocondre droit suivie d'un ictère franc et de vomissements aqueux qui se répètent, sans horaire fixe, pendant une quinzaine de jours, tandis que, peu à peu, l'ictère regresse.

Toujours fébrile, pâle, fatigué et amaigri de près de 10 kg en quelques semaines, M. P... entre dans le service de Clinique médicale de l'Hôpital Saint-André, le 29 octobre 1945, son médecin traitant venant de lui découvrir une lésion aortique, ignorée jusque-là, semble-t-il.

Dans les antécédents récents, on note en septembre 1939 ne crise angineuse nette, avec angoisse intense et douleur

précordiale irradiée dans le bras et l'auriculaire gauches. Le paroxysme douloureux de cette crise n'a duré qu'une demi-heure environ, mais il a substitué ensuite une fatigue intense et prolongée ainsi qu'une température de 38° à 38°5 pendant une huitaine de jours. Depuis cet épisode angineux initial, le malade est resté sujet à des crises de même type mais espacées, légères et facilement enrayées par la Trinitrine et le Carena.

Dans les antécédents éloignés on ne peut relever ni rhumatisme, ni syphilis; à noter seulement que, gazé en 1914-1918, le malade souffre de bronchite chronique et était considéré par son médecin comme suspect de Bacillose; des B. K. auraient même été trouvés à un moment donné dans ses crachats, mais nous n'avons pu avoir à ce sujet de renseignements certains.

A l'examen pratiqué à son entrée à l'Hôpital, le malade se présente très pâle et très fatigué avec une température de 38° et un pouls à 85. On relève, outre quelques signes bronchitiques des bases pulmonaires, la présence d'un gros souffle d'insuffisance aortique, siégeant surtout sur le bord droit du sternum et irradié dans toute l'aire précordiale. Le cœur est en fibrillation auriculaire avec arythmie complète, ce que confirme un électrocardiogramme qui, par ailleurs, ne montre aucune anomalie du complexe ventriculaire. La tension artérielle est de 15-6 indice 5; on ne peut noter aucun signe périphérique d'insuffisance aortique, ni double souffle crural, ni pouls capillaire.

Le foie est augmenté de volume et douloureux, la rate palpable.

Les divers examens de laboratoires ne recèlent rien de spécial; l'examen des urines ne montre que quelques débris épithéliaux, mais pas d'hématies ni d'albumine; l'urée sanguine est à 0 gr. 32 et les examens de crachats ne peuvent mettre en évidence de B. K. Enfin la réaction de Meinicke est négative.

C'est sur la constatation des signes d'insuffisance aortique, accompagnés de fièvre, de splénomégalie et d'hépatomégalie que fut posé le diagnostic de maladie d'Osler, et ce diagnostic fut maintenu bien que onze hémocultures soient restées négatives et que le malade n'ait présenté aucune

manifestation cutanée, ni aucune modification du côté de ses urines, durant son séjour à l'Hôpital.

Sa mort survient en avril 1946, alors que, resté chez lui de décembre à mars sans accidents nouveaux, mais toujours fébrile, une otite le ramène à l'Hôpital. L'otite guérit facilement par traitement médical, mais le malade, faible, meurt en collupsus le 5 avril 1946.

L'autopsie montre une énorme végétation des sigmoïdes aortiques, faite de masses fibrineuses hyalinisées, qui viennent directement s'implanter sur l'endocarde en coiffant, en quelque sorte, le bord libre des valvules. La paroi aortique sus-jacente aux valvules est le siège de lésion athéromateuse banale. On ne trouve aucune plaque, aucune infiltration permettant de retenir l'hypothèse d'une syphilis.

Particularités hématologiques

L'histoire clinique que nous venons de rapporter ne présente, en elle-même, aucune particularité notable; elle est même assez peu caractéristique et le diagnostic de maladie d'Osler n'aurait sans doute pu être affirmé avec autant de force, étant donné la négativité des hémocultures et l'absence de signes cutanés et renaux, si certaines particularités hématologiques, assez spéciales à cette maladie et notées dans le sang du malade, n'étaient venues l'étayer.

C'est ainsi en effet qu'en octobre 1945, peu avant l'entrée du malade à l'Hôpital, une formule sanguine pratiquée par Monsieur le Docteur Mougneau, dans un laboratoire de la ville, avait donné les résultats suivants :

Hématies	3.618.000
Leucocytes	16.000

Formule leucocytaire :

Poly-Neutro	40 %
Poly-Eosino	2 %
Lymphocytes	31 %
Monocytes	4 %
Cellules endothélioïdes rondes et cellules à activité Macrophagique	23 %

Sur le vu de cette formule tout-à-fait extraordinaire, on fut amené à procéder à toute une série de numérations et de formules leucocytaires, dont voici également les résultats.

6 novembre 1945 :

Hématies	1.880.000
Leucocytes	95.000
Taux d'Hémoglobine	60 %

avec la formule :

Poly-Neutro	30 %
Lymphocytes	40 %
Monocytes	25 %
Cellules endothélioïdes	5 %

9 novembre 1945 (à l'oreille) :

A 10 heures :

Leucocytes	53.900
Poly-Neutro	32 %
Lymphocytes	20 %
Monocytes	10 %
Cellules endothélioïdes	38 %

A 15 heures :

Leucocytes	71.400
Poly-Neutro	54 %
Lymphocytes	26 %
Monocytes	12 %
Cellules endothélioïdes	8 %

A 18 heures :

Leucocytes	19.100
Poly-Neutro	50 %
Lymphocytes	22 %
Monocytes	15 %
Cellules endothélioïdes	17 %

Des examens comparatifs du sang prélevé au lobule de l'oreille, au doigt et par ponction veineuse furent également pratiqués, ainsi qu'une épreuve de spleno-contraction à l'adrénaline.

26 novembre 1945 :

A 10 heures :

Hématies	2.840.000
Leucocytes	27.600

A 17 heures :

Hématies	2.860.000
Leucocytes	40.500

avec la formule :

A 10 heures :

avec la formule à l'oreille :

Poly-Neutro	38 %
Poly-Eosino	2 %
Lymphocytes	33 %
Monocytes	14 %
Cellules endothélioïdes	13 %

A 17 heures :

Formule identique au matin.

A 10 heures :

Hématies 2.540.000
Leucocytes 6.600

A 17 heures :

Hématies 2.100.000
Leucocytes 6.900

avec la formule :

A 10 heures :

Poly-Neutro ..... 54 %
Poly-Eosino ..... 3 %
Lymphocytes ..... 27 %
Monocytes ..... 10 %
Cellules endothélioïdes ..... 6 %

avec la formule au doigt :

A 17 heures :

Formule identique au matin.

A 10 heures :

Hématies 2.110.000
Leucocytes 3.000

A 17 heures :

Hématies 2.240.000
Leucocytes 5.400

avec la formule :

A 10 heures :

Poly-Neutro ..... 55 %
Poly-Eosino ..... 1 %
Lymphocytes ..... 33 %
Monocytes ..... 9 %
Cellules endothélioïdes ..... 2 %

A 17 heures :

Formule identique au matin.

avec la formule à la veine :

Le 4 décembre 1945, épreuve de spléno-contraction à l'adrénaline (1 mg.) :

	Oreille	Veine
Avant injection :		
Hématies	2.920.000	2.550.000
Leucocytes	26.000	4.100
15' après injection :		
Hématies	3.130.000	2.650.000
Leucocytes	19.200	7.100
30' après injection :		
Hématies	2.800.000	2.900.000
Leucocytes	32.400	7.500
45' après injection :		
Hématies	2.710.000	2.400.000
Leucocytes	72.900	75.000
60' après injection :		
Hématies	2.060.000	2.410.000
Leucocytes	12.000	11.100

Enfin, un examen de la moelle osseuse donna les chiffres suivants :

Hémohistioblastes	1
Myeloblastes	3
Myelocytes	25
Métamyelocytes	22
Poly-Neutro	6
Poly-Eosino	3
Erythroblastes basophiles	5
Erythroblastes polychromatophiles	8
Erythroblastes orthochromatiques	24
Plasmocytes	2

Si nous voulons résumer les résultats de ces divers examens, nous voyons que :

1° Il y a dans le sang de notre malade des cellules anormales de type endothélioïdes en proportion variable, oscillant en général autour de 10 p. 100, mais pouvant atteindre des taux élevés (38 p. 100).

2° Il y a un désaccord manifeste entre les formules leucocytaires du sang veineux et celles du sang du doigt et surtout de l'oreille.

3° Par opposition avec ces phénomènes, l'examen de la moelle osseuse ne montre qu'une légère réaction érythroblastique, le myelogramme restant par ailleurs normal.

Signalons enfin que l'épreuve de spleno-contraction à l'adrénaline n'a rien montré de bien spécial.

C'est pour interpréter ces faits, d'un caractère si particulier, que nous sommes amené à faire une étude hématologique d'ensemble de la maladie d'Osler, afin de situer notre maladie parmi les autres cas déjà publiés, et de déterminer la signification pathogénique que ces anomalies sanguines peuvent avoir.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE HEMATOLOGIQUE DE LA MALADIE D'OSLER

Nous envisagerons successivement dans cette étude les divers types de formules hémo-leucocytaires rencontrés dans la maladie d'Osler, l'origine et la signification des éléments cellulaires anormaux présents parfois dans le sang, et enfin certaines modifications très particulières de la formule sanguine en rapport avec le lieu et la technique de prélèvement du sang.

CHAPITRE PREMIER

La formule sanguine dans la maladie d'Osler

Quelles sont donc les particularités de la formule sanguine dans l'endocardite lente?

Celles qui concernent les éléments rouges du sang ne nous retiendront guère; l'anémie, en effet, fait partie des signes classiques et constants de la maladie et nous ne citerons ses caractères que pour mémoire : dans la règle, cette anémie est d'un degré moyen, s'accentuant avec la durée de la maladie, et de type hypochrome, plastique, avec diminution de la valeur globulaire et réaction érythroblastique des organes hématopoïétiques. La présence d'hématies à caractères anormaux : hématies granulo-filamenteuses, etc., est souvent notée, de même que l'anisocytose et la poïkylocytose.

Dans des éventualités rares cependant, cette anémie peut prendre un caractère sévère (Schottmuller, Achard et Foix) et même revêtir une forme aplastique) Cortois-Suffit-Schaeffert et Garcin, Tice and Jaffé) mais ceci paraît exceptionnel.

Bien plus curieuses que les variations des globules rouges sont celles des éléments de la série blanche et c'est sur elles

que va se concentrer notre étude. Voyons les types de formules leucocytaires que l'on rencontre dans la maladie d'Osler.

Maladie d'Osler à formule normale ou banale

Dans bien des cas, la formule leucocytaire ne révèle dans l'endocardite lente, aucune modification notable du nombre et de la proportion des globules blancs, et ceci malgré des examens répétés.

Mais à côté de ces maladies d'Osler à formule normale, on peut considérer également comme assez banales certaines modifications du nombre des polynucléaires qui ne sont guère différentes de celles que l'on rencontre dans la plupart des affections fébriles. C'est ainsi que la polynucléose, en général modérée (9.000 à 15.000), est fréquente; elle procède parfois par poussées et, dans ce cas, semble en rapport avec des complications périphériques de la maladie, infarctus viscéraux notamment (Pepper).

Fréquente également est la leucopénie, due surtout à la dimintion des éléments granuleux du sang. Cette granulopénie, dans la règle modérée (4.000 à 5.000) est souvent notée dans la maladie d'Osler, peut-être même plus souvent que la polynucléose (Pepper, Thayer, Clawson-Bell, Calugarann, Bykova); elle semble traduire une sidération des organes hématopoïétiques en rapport avec l'infection et peut exceptionnellement s'accentuer jusqu'à une véritable agranulocytose (Gardère, Gérard et Damez).

Quoi qu'il en soit, ces modifications leucocytaires ne sont en aucun cas caractéristiques et leur inconstance ne permet pas d'en faire un élément de diagnostic, ni même, la plupart du temps, de pronostic pour la durée et l'évolution de l'affection.

Maladies d'Osler à formules anormales

A côté de ces cas d'endocardite lente où la formule leucocytaire reste normale ou banale, il existe certains malades dont le sang révèle des modifications tout à fait particulières du taux et de la forme des globules blancs.

Ces anomalies concernent électivement les cellules de la lignée monocytaire qui vont présenter, suivant les cas, tan-

tôt une simple augmentation de nombre, tantôt une augmentation de nombre avec apparition de cellules anormales de type endothélioïde, tantôt enfin des variations tout à fait curieuses de la formule leucocytaire, en rapport avec la technique et le lieu de prélèvementnt du sang.

Maladies d'Osler à monocytose

La simple monocytose à base de monocytes normaux, de forme et de structure identiques à ceux que l'on rencontre habituellement dans le sang, est le premier degré de ces anomalies. Cette monocytose est semblable à celle que l'on rencontre dans bien des cas de maladies infectieuses (typhoïde, variole, oreillons, etc...). Elle n'est donc pas surprenante dans une maladie telle que l'endocardite lente, mais est déjà riche de signification pathogénique et, de ce fait, intéressante à noter dans cette affection.

Maladies d'Osler à monocytose et présence de cellules endothélioïdes

Mais déjà beacoup plus caractéristique est l'apparition à côté de monocytes typiques de formes cellulaires anormales de type endothélioïdes, qui vont donner au sang de certains oslériens une physionomie très particulière.

De telles cellules ne se rencontrent pas, à vrai dire, uniquement dans la maladie d'Osler. On les a en effet rencontrés dans d'autres affections très différentes, telles que la fièvre typhoïde (Eichort, Mallory, Mas Lallum, Nétousek), la malaria (Pappenheim, Schilling, Buchnell), le choléra (Nétousek), mais il semble bien cependant que c'est dans l'endocardite lente qu'on les trouve avec le maximum de fréquence et au nombre le plus élevé (Fontana, Schilling).

Les premières observations de ces éléments dans la maladie d'Osler semblent remonter à Bartlett, en 1907, et à Rowley, en 1908, qui les découvrent dans des cas d'endocardite lente probable et, à leur suite, les observations se multiplient : Schilling (1919), Bittorf (1920), Morawitz (1921), Hess (1922), Sampson, Kerr et Simpson (1923), Minerbi (1922), Fontana (1926), Bykova (1939), etc..., trouvent ainsi de pareilles formes cellulaires et s'appliquent à préciser leur origine et leur signification.

Nous reviendrons plus loin sur la morphologie et l'origine de ces éléments, nous bornant pour l'instant à signaler l'existence d'une catégorie de cas de maladie d'Osler où ces cellules sont présentes dans le sang, à côté des monocytes typiques à un taux variable, parfois très élevé (Sampson, Kerr et Simpson).

Maladie d'Osler avec modification de la formule leucocytaire suivant le lieu et la technique du prélèvement du sang

Un autre groupe de faits a été mis en évidence par certains auteurs et a trait à des modifications de la formule leucocytaire, à la suite de certaines modalités dans la technique de prélèvement du sang ou simplement d'après le lieu de prélèvement de ce sang.

C'est Bittorf, en 1919, qui a montré le premier l'augmentation du nombre des monocytes et des cellules endothélioïdes, à la suite d'une friction du lieu de prélèvement du sang (oreille et doigt) et a donné son nom à ce phénomène. A sa suite, Morawitz, Fontana, Bykova, étudièrent des faits semblables.

Peu après Bittorf, Hess, en 1922, décrivit des différences notables dans le nombre de ces éléments cellulaires en rapport simplement avec le lieu de prélèvement du sang (oreille et doigt) dans dix cas d'endocardite lente. Il semble bien déjà que Bartlett, en 1907, avait noté des différences semblables, mais dans un cas d'endocardite lente douteuse, de sorte que c'est à Hess que revient le mérite d'avoir insisté sur ces phénomènes. Il existe donc, comme l'a établi cet auteur, et des observations ultérieures (Ghiron, etc...), un certain nombre de cas de maladie d'Osler où se rencontrent des modifications de la formule sanguine suivant le lieu de prélèvement du sang. Dans un certain nombre d'éventualités également, la technique de prélèvement du sang, ainsi que l'a prouvé Bittorf, peut donner des résultats analogues.

Pourcentages respectifs de ces diverses catégories

Il nous a paru intéressant de fixer le pourcentage respectif des maladies d'Osler à formule banale et à formule anormale. Dans ce but, nous avons cherché dans la biblio-

graphie et dans les divers services des Hôpitaux de Bordeaux, afin d'établir une statistique comparative.

En ce qui concerne nos recherches bibliographiques, les résultats obtenus ont été assez contradictoires, car les cas publiés dans la littérature sont, pour la plupart, des cas présentant des formules anormales, les cas à formules banales n'étant, en général, pas publiés ou pas mentionnés.

Voici cepedant quelques chiffres relevés par divers auteurs :

Hess trouve des formules anormales dans 34 cas sur 36 en 1925, soit 94 % des cas;

Joseph, en 1925, dans 7 cas sur 8, soit 87 % des cas;

Bykova, en 1939, dans 12 cas sur 12, soit 100 % des cas.

Ces pourcentages sont, on le voit, très élevés, mais tous les auteurs n'ont pas relevé d'anomalies hématologiques avec une telle fréquence.

C'est ainsi que Fontana, en 1926, n'en note que dans 7 cas sur 18, soit 39 % des cas.

Pepper, en 1924, dans la statistique des 20 cas de l'Hôpital de Pensylvanie, relève :

3 monocytoses, soit 15 % des cas;

1 cas avec formules différentes suivant le lieu de prélèvement, soit 5 % des cas;

Donc, au total : 20 % seulement de formules anormales.

Ce même auteur signale, d'autre part, que Thayer, dans les cas de John Hopkins Hospital, n'a pu relever que 2 cas de monocytose et jamais la présence de cellules endothélioïdes.

Nous avons, pour notre part, relevé dans les divers services des Hôpitaux de Bordeaux, 27 cas d'endocardite lente certaine et obtenu les résultats suivants :

— 3 monocytoses (11, 16 et 20 %), soit 11,1 % des cas;

— 1 cas présentant des modifications de la formule suivant le lieu de prélèvement du sang, avec présence de cellules endothélioïdes et qui est le cas cité en tête de cette étude. Soit : 3,7 % des cas.

Il nous a semblé que ces pourcentages, relativement très faible, touchant la présence de formes cellulaires anormales et les déséquilibres de la formule leucocytaire d'après

le lieu et la technique de prélèvement du sang, étaient plus conformes à la réalité des faits que les pourcentages élevés cités par Hess, Joseph et Bykova.

Certes, certains auteurs, Hess notamment, insistent sur la difficulté de mettre ces phénomènes en évidence, la nécessité de faire un grand nombre d'examens et indiquent que parfois, la monocytose peut être masquée par des poussées de polynucléose. Mais ces raisons sont-elles suffisantes pour justifier l'absence d'anomalies hématologiques dans un aussi grand nombre de cas que Pepper et nous l'avons noté ?

Il ne semble pas. En effet, Pepper a effectué chez ses malades un grand nombre de formules sanguines (103). Il n'a fait, il est vrai, aucun effort spécial pour mettre en évidence le phénomène de Bittorf, mais il paraît difficile d'admettre qu'il ait pu, avec un aussi grand nombre de frottis, laisser échapper de pareilles anomalies. Si elles avaient existé aussi souvent que Hess, Joseph et Bykova veulent bien le dire, il n'aurait pas manqué de les relever et, s'il ne l'a point fait, c'est que, très vraisemblablement, elles n'existaient pas.

Dans nos cas également, la même conclusion s'impose, car les formules leucocytaires ont été, chez la plupart des malades, répétées plusieurs fois et, de plus, dans tous les cas, le sang a été prélevé au niveau du lobule de l'oreille, région réputée, selon Hess, Bittorf, Fontana, etc..., pour être le lieu d'élection où se rencontrent au maximum les déséquilibres leucocytaires. Si nous n'avons pu, nous non plus, les relever, c'est de toute évidence qu'elles étaient absentes.

Il nous apparaît donc que, dans une très forte proportion de cas de maladie d'Osler, la formule leucocytaire reste normale ou banale. En dehors de ces cas qui semblent bien représenter la très grande majorité, on trouve, en proportion assez faible, des monocytoses et, exceptionnellement, des formules leucocytaires plus bizarres, avec présence de cellules endothélioïdes ou variations de la formule avec le lieu et la technique de prélèvement du sang.

CHAPITRE II

Des cellules anormales du sang dans la maladie d'Osler

Si, comme nous venons de le voir, l'examen du sang ne montre pas de particularités notables dans la majorité des cas d'endocardite maligne lente, il n'en reste pas moins un certain nombre d'éventualités cliniques où cette maladie s'accompagne de la présence, dans le sang, de formes cellulaires anormales, jamais rencontrées chez les individus sains.

Nous allons tâcher, nous basant sur les nombreuses descriptions que la bibliographie nous a fournies et sur nos propres observations, de dégager les particularités morphologiques de ces éléments et, ensuite, de préciser quelle peut être leur origine et leur signification.

Particularités morphologiques :

Nombreuses sont les descriptions de ces cellules données par les divers auteurs, qui les ont constatées dans le sang de leurs malades, et nombreuses également les dénominations qu'ils leur ont données suivant leurs particularités morphologiques et l'origine qu'ils leur attribuaient. C'est ainsi qu'elles ont été baptisées : grands lymphocytes, par Rowley; cellules endothélioïdes, par Nétousek, Hynek, Hess, Bittorf; cellules phagocytaires atypiques, par Bartlett; macrophages, par Metchnikoff, Schilling, Sampson, Kerr et Simpson; leucocytes endothéliaux, par Mallory, qui les observe dès 1898, dans un cas de typhus, etc... Rien que la multiplication de ces vocables rend déjà compte de la part de ces éléments d'un certain degré de polymorphisme.

En effet, si ces cellules possèdent toutes la particularité commune de différer notablement des constituants cellulaires habituels du sang et, par conséquent, d'être anormales, il existe cependant, de l'une à l'autre, des différences de forme, de taille et de structure. Nous allons tâcher d'analyser quels sont les éléments qui rattachent entre elles ces cellules et, au contraire, ceux qui leur confèrent leur variabilité morphologique.

Eléments communs :

Du côté du protoplasma, ce sont d'abord des caractères tinctoriaux : une faible basophilie constituée par une fine poussière basophile assez irrégulièrement distribuée (Fontana); des caractères structuraux; une structure réticulaire (Fontana, Hess, Schilling); la présence de fines granulations azurophiles; des caractères fonctionnels enfin; la présence de vacuoles de nombre et de taille variables, d'inclusions constituées par des polynucléaires, des hématies, des plaquettes sanguines, etc..., phagocytées et de prolongements protoplasmiques de forme variable, qui témoignent, de la part de ces éléments, d'une activité sécrétoire et phagocytaire marquée.

Du côté du noyau, ce sont surtout des particularités structurales : la richesse en chromatine et sa disposition en réseau à mailles plus ou moins larges, la présence de nucléoles, surtout dans les gros éléments, tantôt gros et rares, tantôt petits et plus nombreux. Quelques particularités morphologiques également : sa configuration irrégulière et souvent bizarre, sa multiplicité parfois.

Caractères variables :

Les plus caractéristiques sont : la forme et la taille. Parmi ces éléments, il en est d'énormes, atteignant la taille de quatre ou cinq grands monocytes, et d'autres très petits, comparables aux lymphocites. Entre ces deux extrêmes, se place toute une série de formes intermédiaires. Leur forme est très variable, tantôt grossièrement polygonale ou ovalaire, tantôt arrondie, tantôt stellaire, parfois effilée et très grêle, pouvant atteindre près de 200 μ de long. Très souvent, ces cellules présentent des prolongements protoplasmiques, gros et courts, analogues à des pseudopodes ou bien délicats, en forme de queues. La limite extérieure du protoplasma est tantôt nette, tantôt floue, parfois finement dentelée. Il arrive enfin que plusieurs éléments soudés intimement par leurs bords forment de véritables masses syncytiales (Fontana, Bykova).

Les noyaux sont également de forme variable, plus ou moins allongée et oblongue, dans les éléments fusiformes; elle est ovale grossièrement lobée, parfois multiple dans

les cellules de grande taille et, en général, arrondie dans les plus petites où la masse nucléaire occupe la plus grande partie du protoplasma. Leur structure présente, elle aussi, des variations. Si, dans les grands éléments, elle offre un aspect endothélioïde typique et tel que nous l'avons décrit plus haut (structure réticulaire, nucléoles), dans les plus petits la chromatine prend une disposition compacte sans nucléole évident, qui fait que ces éléments se différencient fort peu des petits mononucléaires et des lymphocytes du sang normal. D'où le nom de cellules lymphocytoïdes qui leur a parfois été donné (Fontana).

De ces formes les plus petites, presque semblables aux petits monocytes et aux lymphocytes, on arrive insensiblement, par toute une série d'intermédiaires, de forme, de taille, de structure (intermediate forms of Sampson, Kerr et Simpson) à la grande cellule endothélioïde caractéristique qu'ont décrite Schilling, Bittorf, Fontana, Patella, Bykova et de nombreux auteurs.

Origine :

Sur ce point important, se manifestent des divergences de vue entre les divers auteurs, suivant que les constatations anatomo-cliniques qu'ils ont faites sur leurs malades les ont amenés à telles ou telles conclusions.

On peut ainsi les diviser assez schématiquement en trois groupes :

— Un premier groupe raisonnant par analogie, avec beaucoup d'affections, où l'on note des signes importants de prolifération du côté des organes hématopoïétiques (travaux de Bignami, Borrisowa, Marchand, Aschoff, Kiyono, Stendeman, Herzog, etc...) et trouvant d'ailleurs des signes semblables dans la maladie d'Osler, conclut à l'origine réticulaire, hématopoïétique, de ces cellules.

— Un second groupe se basant surtout sur des constatations hématologiques (phénomène de Bittorf et variation de la formule leucocytaire suivant le lieu de prélèvement dont nous avons déjà parlé et dont nous reparlerons en détail plus loin) soutient, au contraire, leur origine endothéliale.

— Un troisième groupe, enfin, juge que ces deux origines

peuvent être également invoquées et que l'ensemble du système réticulo-endothélial participe à leur genèse. Nous allons voir sur quels éléments reposent ces conceptions.

Origine réticulaire :

C'est surtout Schilling, en Allemagne, qui s'est fait le champion de cette théorie. Etudiant, en 1919, deux cas d'endocardite lente, il découvre dans le sang de ses malades une importante proportion de monocytes (35 % dans un cas et 52 % dans l'autre) avec présence de cellules endothélioïdes en proportion également notable (7 à 8 %). L'examen histologique des organes hématopoïétiques : rate, moëlle osseuse et foie, lui montrant, d'autre part, une prolifération réticulaire intense, il en déduit que l'origine de ces éléments se trouve au niveau de ces organes.

Seyderhelm, en 1923, aboutit à la même conclusion, sur la constatation, chez l'un de ses malades, d'une énorme monocytose (159.000) non influencée par la technique de Bittorf, avec réaction intense des organes hématopoïétiques.

Joseph, de même, en 1925, à la suite d'observations semblables, faites dans sept cas de maladie d'Osler où il trouve jusqu'à 80 % de cellules anormales dans le sang et un grand nombre de cellules endothélioïdes sur les frottis d'organes hématopoïétiques.

Simpson, enfin, à la suite de travaux expérimentaux, effectués chez le lapin, où il a réussi, par l'injection de substances colloïdales, à provoquer la production de macrophages analogues à ceux de l'homme, conclut à la même origine : ces éléments étaient rares, en effet, dans le sang périphérique (sang du cœur gauche), alors qu'ils étaient en grand nombre dans la circulation pulmonaire. Ils devaient, par conséquent, provenir des organes hématopoïétiques et s'accumuler dans les capillaires des poumons, cet organe jouant, vis-à-vis d'eux, le rôle de filtre. Ce même auteur, cependant, à la suite de deux cas de maladie d'Osler, étudiés en collaboration avec Sampson et Kerr, est amené à modifier quelque peu sa théorie. Il rencontre, en effet, un sang périphérique très riche en macrophages, ce qui le conduit à admettre, dans une certaine mesure, la participation des endothélia vasculaires à la genèse de ces éléments.

Origine endothéliale :

Il est apparu, cependant, à un certain nombre d'auteurs, que cette conception de l'origine centrale des cellules endothélioïdes, était contredite par certaines constatations hématologiques et anatomo-pathologiques.

C'est ainsi que Bittorf, en 1919, ne trouve pas de cellules anormales dans le sang prélevé suivant la technique ordinaire, mais provoque, par la friction du lobule de l'oreille, leur apparition dans une proportion de 30 à 60 %. Il en déduit que ces cellules ne peuvent avoir qu'une origine locale, au niveau des capillaires du lobule de l'oreille.

Morawitz, en 1921, constate des phénomènes analogues et aboutit à la même conclusion.

Hess, en 1925, dans un important travail portant sur dix cas d'endocardite lente, met en évidence des différences notables dans le nombre des cellules endothélioïdes, en rapport simplement avec le lieu de prélèvement du sang et sans aucune modalité spéciale de technique. Il en trouve ainsi beaucoup dans le sang du lobule de l'oreille et beaucoup moins dans celui du doigt. Faisant l'examen histologique du lobule de l'oreille, il y trouve dans quatre cas des lésions endothéliales avec épaississement, prolifération et desquamation cellulaires. Par suite, il juge que ces cellules endothélioïdes sont d'origine locale et endothéliale. Nous reviendrons plus loin et plus en détail sur ces travaux de Hess.

Fontana, en 1926, reprend les travaux de Bittorf sur le rôle de la friction du lobule de l'oreille dans la genèse des éléments anormaux. Dans sept cas sur dix-huit d'endocardite lente, il trouve ainsi le phénomène de Bittorf positif et étudie minutieusement les variations de la formule sanguine en rapport avec ce phénomène, en appliquant la technique de cet auteur en des lieux variés (oreille, doigt, orteil et peau du dos). Il s'appuie sur le fait que ces cellules apparaissaient uniquement par la friction locale et que, d'autre part, le sang veineux et le sang prélevé au niveau des organes hématopoïétiques ne présente pas de particularités notables pour affirmer lui aussi l'origine locale et endothéliale des cellules endothélioïdes.

Lian, Nicoleau et Poineloux; en 1929, ont fait l'étude histologique du nodule d'Osler et ont constaté, dans cette manifestation cutanée de l'endocardite lente, des altérations importantes des endothélia capillaires et précapillaires.

Ces altérations consistaient en des phénomènes d'endothéliïte avec bourgeonnement et desquamation des parois vasculaires. Ils jugent que ces phénomènes de desquamation endothéliale justifient le taux élevé (15 %) de la monocytose chez leurs malades, d'autant plus que, à la suite de l'ablation par biopsie du nodule d'Osler, cette monocytose est tombée à 7 %, fait qui semble prouver que ce lieu, où les irritations endothéliales étaient au maximum, participait de façon notable à la genèse des monocytes.

Dans notre observation, enfin, il est également des faits qui tendent à démontrer cette origine endothéliale. C'est tout d'abord la différence très importante du nombre des cellules endothélioïdes entre le sang de l'oreille et celui de la veine, ensuite l'absence de réaction des organes hématopoïétiques (nous avons vu, en effet, que le myélogramme était normal) qui exclut toute hypothèse de leur production à ce niveau, et, enfin, la constatation à l'autopsie de lésions endothéliales importantes au niveau des capillaires des poumons (l'examen histologique du lobule de l'oreille n'a pu être fait, mais aurait sans doute montré des altérations semblables).

Il est à signaler, enfin, que les syncitia de cellules endothélioïdes, parfois rencontrés dans le sang des Oslériens (Fontana, Bykova), sont également une preuve de l'origine endothéliale de ces éléments. La formation de syncitia est, en effet, banale chez les cellules des endothélia vasculaires, alors qu'on ne la rencontre jamais chez les hémohistioblastes des organes hématopoïétiques (Di Guglielmo, Sabrazès).

Origine mixte réticulaire et endothéliale :

Les observations que nous venons de rapporter tendent à prouver que dans la maladie d'Osler, les cellules endothélioïdes proviennent, suivant les cas, soit du réticulum

des organes hématopoïétiques, soit des endothélia vasculaires; mais il semble bien que, dans certaines circonstances, on soit obligé d'admettre la participation simultanée de ces deux territoires à la production de ces éléments.

Nous avons déjà vu que Sampson, Kerr et Simpson avaient été contraints de réviser dans ce sens leur théorie de l'origine centrale des cellules endothélioïdes sur la constatation d'un nombre très élevé de ces cellules dans le sang périphérique de leurs malades.

Seyderhelm fut amené, lui aussi, à la même conclusion pour expliquer dans l'un de ces cas une énorme leucocytose à 159.000 qui ne pouvait guère ressortir que d'une prolifération diffuse de tout le système réticulo-endothélial.

Bykova, étudiant en 1939 le phénomène de Bittorf dans deux cas de maladie d'Osler, conclut sur la constatation à l'examen histologique du lobule de l'oreille, de phénomène de thrombo-vascularite proliférante à l'origine endothéliale des cellules de ce phénomène (celles dont l'apparition est conditionnée par la friction de l'oreille), mais ayant relevé des signes importants de réaction histiocytaires au niveau des organes hématopoïéiques, il admet que les cellules endothélioïdes, rencontrées dans le sang, circulant en dehors du phénomène de Bittorf, peuvent provenir, dans une certaine mesure, de ces organes.

Sabrazès, enfin, penche également pour une origine mixte, s'étendant, suivant les cas, à tout ou partie du système réticulo-endothélial, ce qui expliquerait la grande variabilité des phénomènes observés.

Signification :

Quelle est donc, dans ces conditions, la signification de ces cellules endothélioïdes ?

Leurs caractères morphologiques, leur origine, au niveau des endothélia vasculaires ou des organes hématopoïétiques en font, de toute évidence, des éléments réticulo-endothéliaux. La mobilisation anormale de tels éléments dans le sang circulant dans la maladie d'Osler prouve donc l'existence, dans cette affection, d'une réaction considérable du **système réticulo-endothélial.**

Les faits que nous venons de rapporter plus haut tendent, d'autre part, à faire admettre que cette réaction peut être, suivant les cas, plus ou moins réticulaire ou plus ou moins endothéliale.

Nous nous bornerons, pour l'instant, à cette conclusion, nous réservant de discuter plus tard le mécanisme de cette réaction.

CHAPITRE III

MODIFICATION DE LA FORMULE SANGUINE SUIVANT LE LIEU ET LA TECHNIQUE DU PRELEVEMENT DU SANG

Nous avons déjà cité ces phénomènes, à propos de l'origine des cellules endothélioïdes dans la maladie d'Osler; il nous paraît bon, cependant, d'y revenir, d'abord à cause de leur particularité si spéciale, ensuite à cause de signification qu'ils paraissent avoir dans la pathogénie de cette maladie.

Modifications de la formule suivant la technique du prélèvement du sang

C'est Bittorf qui, en 1919, étudiant un cas d'endocardite lente, découvrit que la friction de la partie du corps où le sang était prélevé, en l'espèce le lobule de l'oreille, entraînait l'apparition sur les frottis d'un grand nombre de monocytes et de cellules endothélioïdes. Il put ainsi les mettre en évidence dans la proportion de 30 à 60 %, alors que le sang prélevé sans cette modalité de technique donnait une formule sensiblement normale.

Il en déduisit que cette augmentation du nombre des monocytes était en rapport avec des phénomènes de prolifération et de desquamation de l'endothélium des capillaires du lobule de l'oreille, l'action mécanique de la friction ayant pour résultat de provoquer la libération de ces éléments de la tunique vasculaire, leur chute dans la lumière des capillaires et leur mobilisation dans le sang circulant.

Ayant, d'autre part, appliqué la même technique à d'autres parties du corps, le doigt en particulier, il trouva des variations bien moindres de la formule sanguine. Il expliqua ce fait par la richesse particulière du réseau capillaire du lobule de l'oreille, sa finesse et enfin la consis-

tance molle, la complète compressibilité de cette région par le doigt, qui fait que l'action mécanique de la friction y agit avec une efficacité plus grande qu'en tout autre lieu.

Fontana, en 1926, dans une importante étude de 18 cas de maladie d'Osler, trouve également dans sept cas des modifications de la formule sanguine en rapport avec la friction des parties du corps où est effectué le prélèvement (lobule de l'oreille, doigt, orteil, peau du dos). Voici quelles sont les conclusions de son étude :

1° Les modifications de la formule ont été maximum au lobule de l'oreille, beaucoup plus faibles aux doigts et aux orteils, pour être quasi nulles à la peau du dos. Les explications données par Bittorf de ces variations paraissent satisfaisantes;

2° Les modifications n'apparaissent que par la friction du point de prélèvement (d'autres facteurs non mécaniques tels que la chaleur sont sans action);

3° Le sang veineux ne manque pas de particularités notables, de même que le sang prélevé sans aucune modalité de technique aux lieux du corps déjà cités et qui donnait partout des formules égales et sensiblement normales;

4° L'épreuve de la spléno-contraction à l'adrénaline ne provoque aucune variation dans le taux des éléments normaux;

5° Le sang prélevé par ponction de la rate ne montre pas de particularité notable.

Tous ces faits tendent à écarter l'hypothèse d'une réaction monocytaire des organes hématopoïétiques et à démontrer la réalité de l'origine endothéliale des cellules atypiques.

Fontana réfute ensuite la conception selon laquelle ces éléments pourraient provenir d'un autre lieu de l'arbre cardio-vasculaire que celui du prélèvement du sang (l'endocarde par exemple, où certains auteurs ont trouvé des signes de réaction histiocytaires) s'accumuler dans les vaisseaux périphériques, en raison de leur faible diamètre et de la lenteur circulatoire et, ainsi fixés, proliférer.

En effet :

1° Ces cellules, absentes du sang circulant, se mobilisent par la friction, en grand nombre;

2° Elles apparaissent constamment après la friction et se renouvèlent au même point, à très peu de temps d'intervalle;

3° Ces éléments, enfin, sont doués de vitalité, et le nombre de ceux qui ne présentent aucun signe de dégénérescence est prééminent.

Ils ne semblent donc pas avoir été transportés d'une origine éloignée et déposés dans les petits vaisseaux comme un résidu plus facile à arrêter. En somme, pour Bittorf, aussi bien que pour Fontana, les modifications de la formule leucocytaire, à la suite de la friction du lieu de prélèvement, sont une preuve très démonstrative du rôle de l'endothélium des capillaires périphériques dans la genèse des éléments monocytaires et paraissent signer une réaction endothéliale.

Bykova, en 1939, complète les études de Bittorf et de Fontana. Il étudie le phénomène de Bittorf chez douze malades atteints d'endocardite lente et constate dans tous les cas sa présence. C'est ainsi que le sang des malades prélevé sans modalité spéciale de technique ne présentait, en général, qu'une monocytose modérée, allant de 9 à 16 %, et n'atteignait qu'exceptionnellement un chiffre élevé (27 %), alors que le sang, prélevé suivant la méthode de Bittorf, en montrait un pourcentage deux à quatre fois plus grand (26 à 70,5 %) avec apparition de formes atypiques de type endothélioïde à un taux pouvant atteindre 21,6 et 22,5 %.

Il fait ensuite l'étude histologique des lieux de prélèvement du sang et trouve des lésions de thrombo-bascularite proliférante avec desquamation des cellules de l'endothélium. Il note, en outre, des lésions prolifératives de l'adventice des capillaires. Etendant enfin ses recherches anatomopathologiques aux organes hémotopoïétiques et à l'endocarde, il constate également en tous ces points des signes de réaction histiocytaire.

La conclusion de son étude est que les cellules du phénomène de Bittorf, celles dont l'apparition sur les frottis est conditionnée par la friction du lobule de l'oreille, sont

incontestablement d'origine locale; comme en font foi les altérations endothéliales trouvées à l'examen histologique. Quant aux monocytes présents dans le sang, en dehors de toute technique de prélèvement, l'auteur admet qu'ils peuvent provenir, en partie tout au moins, de sources différentes : endocarde ou organe hématopoïétique, puisqu'il a noté dans ces régions des signes de prolifération histiocytaire indiscutables.

Modifications de la formule suivant le lieu de prélèvement du sang

1. Oreille et doigt :

Un autre groupe de faits fut mis en évidence par Hess de 1922 à 1925. Cet auteur, sans employer comme Bittorf une technique particulière de prélèvement, constata des modifications de la formule leucocytaire en rapport simplement avec le lieu de prélèvement.

C'est ainsi que, dans dix cas de maladie d'Osler, il note la présence de cellules endothélioïdes dont le taux est plus élevé (20 à 50 %) dans le sang de l'oreille que dans celui du doigt. Il note également des différences de même ordre dans le nombre total des globules blancs, allant de 4.000 à 112.000.

Il fait ensuite l'étude anatomo-pathologique des régions où le sang a été prélevé, et trouve des altérations endothéliales = dissociation des assises cellulaires avec prolifération et desquamation des grandes cellules endothéliales, de sorte que la lumière des capillaires en est partiellement obstruée.

Pour expliquer le degré maximum des variations hématologiques à l'oreille, il invoque la richesse du réseau capillaire de cette région, l'absence de mouvement dont elle jouit et sa faible exposition aux traumatismes, toutes choses qui peuvent jouer un rôle dans la mobilisation des éléments desquamés et provoquer leur diffusion hors de leur lieu d'origine par le courant circulatoire (comme c'est peut-être le cas pour le doigt).

Il déduit de ces phénomènes l'origine locale des cellules endothélioïdes et la réalité des altérations capillaires dans la maladie d'Osler.

Moravitz, en 1921, et Ghiron, en 1923, font des constatations semblables et aboutissent à la même conclusion.

2. **Oreille, doigt et veine :**

Nous avons cherché à vérifier chez notre malade la réalité de ces observations et avons, dans ce but, étudié à plusieurs reprises le sang provenant du lobule de l'oreille en le comparant à celui pris au doigt et par ponction veineuse.

Voici les résultats que nous avons obtenus, y compris ceux de l'épreuve de spléno-contraction à l'adrénaline :

Numérations globulaires

	Hématies	Leucocytes
10 novembre 1945 :		
Oreille		45.900
Veine		3.300
14 novembre 1945 :		
Oreille	2.400.000	99.600
Veine	2.200.000	3.900
25 novembre 1945, à 10 heures :		
Oreille	2.860.000	27.600
Doigt	2.540.000	6.600
Veine	2.110.000	3.000
25 novembre 1945, à 18 heures :		
Oreille	2.840.000	40.500
Doigt	2.100.000	69.000
Veine	2.240.000	5.400
4 décembre 1945 :		
Oreille	2.920.000	125.000
Veine	2.550.000	4.100
4 décembre 1945, 15' après injection d'1 mllg. d'adrénaline :		
Oreille	3.130.000	19.200
Veine	2.630.000	7.100
30' après injection :		
Oreille	2.800.000	32.400
Veine	2.900.000	7.500

Le 9 novembre 1945, à l'oreille :

	10 h.	15 h.	18 h.
Leucocytes	53.900	71.400	19.100
Poly-Neutro	32 %	52 %	50 %
Lymphocytes	20 %	24 %	22 %
Monocytes	10 %	12 %	11 %
Cellules endothélioïdes	38 %	12 %	17 %

26 novembre 1945 :

Leucocytes	—	—	—
Poly-Neutro	38 %	54 %	55 %
Poly-éosine	2 %	2 %	1 %

Lymphocytes	32 %	27 %	32 %
Monocytes	14 %	10 %	9 %
Cellules endothélioïdes	14 %	7 %	2 %

En résumé :

1° On trouve dans le sang de notre malade des cellules anormale de type endothélioïde;

2° Il y a dans le sang capillaire un nombre très considérable d'éléments blancs, alors que dans le sang veineux leur quantité est, au contraire, normale ou même diminuée;

3° Le taux des cellules anormales est variable suivant les dates et les lieux de prélèvement. Il oscille en général autour de 10 %, mais a atteint jusqu'à 38 %; il semble plus élevé dans le sang de l'oreille.

Il existe cependant toujours dans le sang veineux une certaine quantité d'éléments anormaux, mais elle apparaît plus faible que dans le sang du doigt et de l'oreille;

4° Le nombre des hématies ne varie que très légèrement avec le lieu de prélèvement et, en tout cas, dans des limites bien inférieures à celui des leucocytes.

Nous avons donc observé des phénomènes semblables à ceux observés par Hess, et notre cas tend, lui aussi, à prouver la réalité d'un déséquilibre de la formule sanguine capillaire dans la maladie d'Osler.

Signification de ces phénomènes

Il nous a semblé qu'avant d'interpréter ces phénomènes, il importait de répondre à deux questions : tout d'abord, les variations de la formule sanguine suivant le lieu de prélèvement, sont-elles pathologiques et enfin l'augmentation des leucocytes est-elle dûe uniquement à l'augmentation du taux des cellules anormales ?

La première de ces questions semble avoir été admise sans discussion par la plupart des auteurs et, d'autre part, nous avons cherché en vain, dans les divers traités d'hématologie, des études comparatives de la formule sanguine, suivant le lieu de prélèvement du sang chez l'homme normal.

Seul, semble-t-il, de tous les auteurs qui ont traité des variations hématologiques dans la maladie d'Osler, Fon-

tana semble s'être préoccupé de cette question et a étudié, dans ce but, chez douze individus en bonne santé, les formules sanguines de l'oreille et du doigt. Même en appliquant à ses sujets la technique de Bittorf, il n'a pu observer de variations notables de la formule.

Nous avons recherché nous-même, chez cinq individus sains, si les formules sanguines du sang de l'oreille et du sang veineux étaient bien identiques; voici nos résultats :

	Oreille	Veine
Cas 1 : Mme B...		
Hématies	3.820.000	3.290.000
Leucocytes	13.500	4.200
Cas 2 : Mlle B...		
Hématies	4.040.000	3.440.000
Leucocytes	5.700	3.900
Cas 3 : M. B...		
Hématies	4.650.000	4.370.000
Leucocytes	18.000	6.000
Cas 4 : M. L...		
Hématies	3.830.000	3.630.000
Leucocytes	14.000	5.400
Cas 5 : M. R...		
Hématies	4.190.000	3.700.000
Leucocytes	6.000	5.100

On voit que ces constatations, contrairement à celles de Fontana, figurent des variations assez notables du nombre des leucocytes pouvant aller jusqu'à la proportion de 1 à 3 (cas 1, 3 et 4), ce qui tend à prouver que, même chez les individus sains, il existe une certaine concentration globulaire dans le sang capillaire de lobule de l'oreille. Quoi qu'il en soit, cette concentration n'atteint en aucun cas le degré exceptionnel que l'on note dans la maladie d'Osler, où les leucocytes peuvent être jusqu'à 15 et 30 fois plus nombreux dans le sang de l'oreille que dans le sang veineux. Ce degré exceptionnel confère indiscutablement à ces variations un caractère pathologique.

Quant à la seconde question, qui est de savoir si l'augmentation des leucocytes à l'oreille est bien dûe à la seule augmentation du taux des cellules endothélioïdes, il semble également que les divers auteurs s'en soient peu préoccupés. Ils paraissent y avoir répondu par l'affirmative sans aucune vérification.

Nous avons cherché à préciser ce point d'après les formules sanguines pratiquées chez notre malade, et c'est ainsi que dans le cas, par exemple, où ces cellules étaient au taux le plus élevé (38 %), sur un total de 53.900 leucocytes, un calcul très simple nous a montré qu'il restait tout de même un nombre de leucocytes très élevé (23.000) non expliqué par l'augmentation de taux des cellules endothélioïdes.

Comment expliquer ces faits ? Il nous a semblé que la simple notion d'une stase circulatoire était incapable de fournir une explication valable. En effet, dans ce cas, l'augmentation porterait également sur le chiffre des hématies. Or, nos numérations prouvent que, s'il existe des différences de nombre des globules rouges entre le sang périphérique et le sang veineux, elles sont toujours minimes, n'excédant pas le cinquième du chiffre le plus élevé (2.840.000) et (2.100.000), alors qu'au contraire, les leucocytes de l'oreille sont jusqu'à trente fois plus nombreux que ceux du sang veineux.

Seule une réaction propre des capillaires nous paraît capable d'expliquer ces faits, et il semble probable que la fixation des leucocytes sur les capillaires périphériques soit le fait d'une inflammation pariétale qui tend à fixer et à retenir ces globules.

Il apparaît donc nettement que ces phénomènes de concentration leucocytaire au niveau des capillaires sont bien, quand ils existent à un degré élevé, de nature pathologique. Ils paraissent traduire l'atteinte pariétale des petits vaisseaux par les processus morbides.

Cette notion de l'atteinte vasculaire tend à élargir singulièrement le cadre des lésions de l'endorcardite maligne lente. Elle tend à en faire non point une maladie localisée uniquement à l'endocarde, mais une maladie générale de tout l'arbre cardio-vasculaire. De là, est née une nouvelle conception pathogénique de la maladie d'Osler dont nous verrons dans le chapitre suivant les traits principaux.

TROISIEME PARTIE

SIGNIFICATION DE CES VARIATIONS HEMATOLOGIQUES DANS LE CADRE GENERAL DE LA MALADIE D'OSLER

Caractère indiscutable de la réaction endothéliale

Nous sommes revenus plusieurs fois, au cours de ce travail, sur les phénomènes de déséquilibre de la formule sanguine dans le sang capillaire au cours de l'endocardite lente. C'est qu'en effet, ces phénomènes sont d'une très grande importance.

Tout d'abord, ils sont une preuve indiscutable de l'origine endothéliale des cellules atypiques endothélioïdes; montrant ainsi que dans la maladie d'Osler et sous l'influence du processus morbide, les cellules des endothélia vasculaires peuvent récupérer leur mobilité et apparaître en grand nombre dans le sang circulant pour participer, sans doute, à la défense de l'organisme. Ces faits sont, en outre, un argument extrêmement probant en faveur de la participation même à l'état physiologique des endothélia vasculaires à la génèse des monocytes normaux du sang, puisqu'on peut suivre, à l'état pathologique, toute la filiation qui unit les grandes cellules endothélioïdes à ces monocytes.

Mais en dehors de tout ceci, ces phénomènes ont une signification pathogénique très importante, dans la maladie d'Osler, car ils sont liés, comme le prouvent de nombreuses constatations anatomo-pathologiques (Hess, Lian, Nicolau et Poincloux, Bykova, etc...), à des phénomènes d'atteinte et de réaction des endothélia vasculaires.

Le caractère indiscutable de cette réaction et son étendue dans cette maladie ont conduit deux auteurs français, Merklen et Wolf, à reconsidérer entièrement la conception classique de la maladie d'Osler. A la notion, jusque-là ad-

mise, d'une infection uniquement localisée à l'endocarde, ils ont voulu substituer celle d'une maladie générale atteignant non seulement la tunique interne du cœur, mais encore l'ensemble des endothélia vasculaires réalisant ainsi une endothélite généralisée.

Par cette conception particulièrement séduisante, ces auteurs ont tenté d'expliquer la plupart des manifestations périphériques de l'endocardite lente; infarctus viscéraux, purpura, nodules d'Osler, nous allons voir sur quels arguments cliniques et anatomo-pathologiques repose cette théorie.

Importance de la réaction endothéliale dans le déterminisme des accidents périphériques de la maladie

Jusqu'à Merklen et Wolf, presque tous les symptômes périphériques de la maladie d'Osler étaient expliqués par le mécanisme de l'embolie: on pensait que des caillots ou des débris valvulaires, partis de l'endocarde malade et entraînés par le torrent circulatoire, étaient ainsi responsables, par leur fixation secondaire au niveau des artères périphériques des infarctus viscéraux, spléniques, pulmonaires, cérébraux, etc., ainsi que des manifestations cutanées, nodules d'Osler, taches de Janeway, purpura, etc...

Ces auteurs se sont attaqués à cette théorie de l'embolie en s'efforçant de montrer que ces accidents relevaient d'un mécanisme de thrombose dûe à des altérations vasculaires primitives :

Le purpura n'était déjà plus d'ailleurs considéré comme d'origine embolique. On le rattachait, en effet, à des phénomènes de déséquilibre colloïdal du sang avec raccourcissement du temps de coagulation qui avaient été remarqués dans la maladie d'Osler (Rosnowsky).

Mais, pour Merklen et Wolf, les altérations des parois capillaires semblent plus importantes encore dans sa production, et les lésions d'endothélite observées par ces auteurs au niveau des placards purpuriques seraient à ce sujet tout à fait démonstratives, d'autant plus que nulle part ils n'ont pu relever la présence d'embolus. Une conception semblable avait d'ailleurs été soutenue par Calugaréanu, dès 1925.

Le nodule d'Osler apparaissait comme une manifestation incontestable d'embolus; cependant déjà cliniquement, cette conception paraissait assez discutable. En effet, les nodules apparaissent, en général, en nombre multiple, ce qui, dans le cas d'embolie, impliquerait l'idée assez invraisemblable de l'émiettement d'un embolus amené aux dernières ramifications artérielles et dont aucun reliquat ne demeurerait dans l'arbre artériel. On comprend encore moins ce processus lorsque les deux mains sont prises à peu près simultanément.

De plus, les nodules sont souvent précédés d'une sensation de chaleur et de fourmillement, ce qui va à l'encontre d'un processus embolique, de même que leur caractère éphémère et l'absence d'anesthésie et de séquelles.

Par contre, des coupes de nodules d'Osler, pratiquées par Merklen et Wolf, leur ont montré des images indiscutables de réaction endothéliale avec bourgeonnement de la tunique vasculaire qui comblait presque la lumière des vaisseaux. Nulle part, ils n'ont pu découvrir d'embolus.

Lian, Nicolan et Poincloux ont également pratiqué l'examen histologique du nodule d'Osler et ont noté également des altérations vasculaires. Ces altérations portaient sur les artérioles et les précapillaires de la face profonde de la couche de Malpighi et étaient maximum au centre du nodule pour s'estomper à sa périphérie. Elles consistaient, suivant le stade, soit en un simple épaississement des cellules endothéliales avec augmentation du cytoplasma et bourgeonnement des noyaux, soit en une stratification de l'endothélium en plusieurs couches avec infiltration périvasculaire à base surtout de polynucléaires, soit enfin, là où les altérations étaient au maximum, en une prolifération exubérante de la tunique interne de vaisseaux envahissant leur lumière, jusqu'à l'obstruer parfois complètement. A ce stade, les parois vasculaires étaient envahies par des polynucléaires qui formaient, en outre, d'épais manchons périvasculaires, et le tissu conjonctif intersticiel présentait également des signes d'irritation, avec augmentation de volume des cellules fixes et présence de cellules migratrices parsemées dans leurs interstices.

Jouve, en 1936, confirme ces observations et montre, en outre, que, dans certains cas, tout l'appareil histiocytaire de la peau peut être intéressé, y compris celui des glandes annexes et des éléments nerveux.

Cet ensemble de constatations histologiques semble donc prouver que le nodule d'Osler, est bien une manifestation à point de départ vasculaire, où la réaction endothéliale est le fait essentiel dont l'intensité et la constance permet d'écarter toute hypothèse d'embolus.

Les infarctus viscéraux seraient également pour Merklen et Wolf justiciables de la même explication : le thrombose par artérite des artères des divers organes en serait la cause et non l'embolie.

En faveur de leur thèse militent certaines observations telles celles de Foix, Hillemand et Ley qui ont vu des thromboses bien plus souvent à la base des ramolissements cérébraux que des embolies et celles de Rist et Roland, qui ont vu dans trois cas d'endocardite maligne lente, des infarctus pulmonaires avec hémoptysie se produire, alors que le processus endocarditique respectait le cœur droit et l'artère pulmonaire.

Merklen et Wolf ont pu également vérifier par eux-mêmes ce mécanisme de thrombose au niveau du myocarde, où ils ont trouvé des proliférations endothéliales papillomateuses formant à l'intérieur des vaisseaux de véritables bouquets d'artérite oblitérante. Ils signalent, d'autre part, que, dans la plupart des cas d'infarctus viscéraux, la recherche de l'embolus s'avère négative, et cette absence du caillot embolique s'opposant à la constance des lésions artéritiques, tend à faire admettre que, là encore, le mécanisme de thrombose doit être invoqué.

Les lésions des artères des membres

Les deux types de lésions artérielles, oblitérations et ectasies observées dans la maladie d'Osler, auraient également pour cause, d'après Merklen et Wolf, des altérations des parois artérielles. L'oblitération serait le fait de lésions prolifératives de l'endothélium, et l'ectasie, le fait de lésions destructives. Signalons à ce sujet que certains auteurs (Lian, Moulonguet et Brocart, Hautefeuille et Caillau)

expliquent les ectasies artérielles par un mécanisme un peu différent.

Pour eux, les altérations de l'endithélium ne seraient que secondaires, et le fait principal sera la thrombose des vasa-vasorum des gros vaisseaux. Quoi qu'il en soit, ces manifestations auraient toujours pour point de départ des altérations vasculaires primitives en rapport direct avec le processus morbide.

En résumé, qu'il s'agisse des lésions des artères des membres, du purpura, du nodule d'Oler ou des infarctus viscéraux, les travaux de Merklen et Wolf et d'autres auteurs ont établi, de manière indiscutable, le rôle primordial joué dans ces manifestations par les altérations pariétales de l'arbre artériel.

Certes, dans certains cas, tels que les gros infarctus viscéraux, il est des auteurs (Cornil, Jouve) qui se refusent à admettre le mécanisme de la thrombose et considèrent que, seule, une embolie peut provoquer des accidents semblables; mais il n'en reste pas moins que, dans la majorité des cas, c'est bien un processus endartéritique qui est à la base de ces manifestations, et c'est le grand mérite de Merklen et Wolf d'avoir mis en valeur l'importance de ces phénomènes.

Caractère exceptionnel de la réaction endothéliale

Nous avons vu quelle théorie pathogénique de la maladie d'Osler avaient échafaudée Merklen et Wolf et vu que cette théorie expliquait, par l'importance des réactions endothéliales, la plupart des accidents périphériques de cette maladie; mais il est un point sur lequel cette conception paraît de toute évidence contredite par les faits; c'est que la réaction endothéliale qui en est la base est bien loin d'être constante dans la maladie d'Osler.

Nous avons vu, en effet, lors de l'étude de la formule sanguine dans l'endocardite lente, que le pourcentage des formules anormales qui traduisent cette réaction était très faible (5 % selon Pepper et 3,7 % selon notre propre statistique), le nombre des cas de cette maladie à formule normale représentant la grande majorité des cas.

Comment admettre, dans ces conditions, que la maladie

d'Osler n'est pas seulement une endocardite, mais une endothéliite généralisée, puisque la plupart du temps la réaction endothéliale est absente ? Ce serait, de toute évidence, forcer les faits, et l'on doit envisager, pour rester dans les limites du raisonnable, une explication différente qui puisse rendre compte à la fois de l'inconstance de cette réaction et de son existence indiscutable dans certains cas, rares, d'endocardite lente.

Il nous a semblé que, pour expliquer ces deux faits, il fallait en revenir à la conception classique et considérer, avant tout, la maladie d'Osler comme une endocardite, car, si la réaction endothéliale est assez exceptionnelle dans cette affection, l'atteinte de l'endocarde, elle est, par contre, d'une constance remarquable et garde, par conséquent, toute sa valeur.

Quant aux manifestations vasculaires que l'on rencontre dans la maladie, il nous semble que pour expliquer leur inconstance et leur variabilité, il faut invoquer moins un mécanisme infectieux proprement dit, que des phénomènes d'ordre allergique, les réactions endothéliales traduisant la réponse d'un tissu réticulo-endothélial sensibilité par la présence et les décharges successives d'un germe essentiellement localisé à l'endocarde.

Rappelons, en effet, à ce propos, que dans l'étude expérimentale des endocardites et même dans l'anatomie pathologique des lésions de la maladie d'Osler, il existe des faits qui tendent à faire admettre l'existence d'importants phénomènes de sensibilisation.

Dans le domaine expérimental, on sait quelles difficultés ont rencontré les divers chercheurs pour reproduire chez l'animal, les processus endocarditiques analogues à ceux de l'homme. Il est nécessaire, semble-t-il, si l'on veut les obtenir avec régularité de recourir à certains procédés, et notamment de sensibiliser l'animal, soit par des doses croissantes de germe, soit par des injections de sérum, de vaccin, ou d'albumines étrangères.

C'est ainsi que Siegmund peut obtenir des endocardites chez le lapin par des injections de doses croissantes de staphylocoques et de colibacilles et Birkhang remarque que chez cet animal préalablement sensibilisé par la création

d'un foyer inflammatoire sous-cutané à streptocoques, il suffit d'une seule injection intra-veineuse de ce germe pour déterminer des lésions cardiaques, alors que, sans cette sensibilisation préalable, ces lésions manquent régulièrement.

Ces faits sont à rapprocher des constatations de Wadsworth qui avait noté que chez les chevaux ayant reçu des injections répétées de pneumocoques dans un but d'immunisation, des endocardites mortelles se développaient fréquemment.

A côté de ces procédés de sensibilisation spécifique, utilisant l'agent même de l'affection pour créer des endocardites expérimentales, d'autres auteurs ont employé des albumines étrangères, des vaccins et des sérums, la sensibilisation à ces diverses substance paraissant également créer un terrain favorable au développement de lésions cardiaques.

Dietrich et Freifeld, après six injections intra-veineuses quotidiennes de vaccin anti-streptococcique polyvalent, obtiennent ainsi chez le lapin des endocardites dans cinq cas sur huit, alors que des animaux n'ayant pas subi d'injection préalable ne présentent aucune lésion cardiaque.

Semroth et Koch, chez six de ces animaux, réussissent également à provoquer des endocardites après injections préalables d'une solution de caséine à 2 % dans du carbonate de soude. Ces mêmes auteurs ont sensibilisé des cobayes, à l'aide d'injections répétées de sérum de cheval, jusqu'à apparition de phénomènes urticariels et ont pu ainsi déterminer avec régularité des lésions endocarditiques. Toutes ces constatations semblent donc prouver que, dans l'infection expérimentale, il existe un rapport étroit entre des phénomènes de sensibilisation spécifique ou non et la localisation du germe sur l'endocarde, notamment au niveau de l'appareil histiocytaire des valvules. Le mécanisme intime de ce processus est certes encore bien obscur; on a invoqué le blocage du système réticulo-endothélial par les albumines étrangères et les lésions de cet appareil par les toxines microbiennes créant des défaillances de l'immunité locale favorables à la fixation des germes; mais ces points sont encore mal élucidés. Il n'en reste pas moins

que les phénomènes d'ordre allergique semblent jouer chez l'animal un grand rôle dans la détermination cardiaque de l'affection et doivent également chez l'homme être d'une grande importance. Peut-être sont-ils responsables, en particulier, des manifestations vasculaires au cours des endocardites humaines, et notamment dans la maladie d'Osler, où la durée exceptionnellement prolongée de l'affection, les poussées de bactériémie répétées sont particulièrement favorables au développement d'un état de sensibilisation aux toxines microbiennes et les réactions endothéliales notées se produisent sans doute par un tel mécanisme.

D'ailleurs, — et ceci vient encore à l'appui de cette hypothèse, — les glomérulites parcellaires observés dans l'endocardite lente au niveau des reins et surtout les nécroses insulaires décrites par Luthy, Mallory, Heinrichdorf, Kum-Mestrel, etc..., au niveau du foie, présentent de très grandes analogies avec des altérations semblables d'origine allergique.

Il nous a donc paru que, par ces phénomènes de sensibilisation, dont l'importance, dans bien des affections, ne cesse de s'affirmer, pouvaient s'expliquer beaucoup de manifestations de cette intéressante et redoutable affection qu'est la maladie d'Osler.

CONCLUSIONS

Si nous résumons, en manière de conclusion, les éléments qui se dégagent de notre étude, nous voyons que :

1° Il existe des cas de maladie d'Osler où la formule leucocytaire présente des variations allant de la simple monocytose à des anomalies plus marquées avec présence de cellules endothélioïdes et déséquilibre de la formule, suivant le lien et la technique de prélèvement du sang;

2° Les cellules anormales endothélioïdes, parfois rencontrées dans le sang des Oslériens, sont d'origine réticulo-endothéliale. Les organes hématopoïétiques et les endothélia capillaires paraissent participer à leur génèse, soit séparément, soit simultanément, suivant les cas, mais les phénomènes de concentration leucocytaire au niveau des capillaires (phénomène de Bittorf, observations de Hess et de nous-mêmes), semblent bien prouver que les endothélia vasculaires jouent un rôle prépondérant dans leur production;

3° Cette prolifération endothéliale traduit de manière indiscutable, lorsqu'elle existe, une réaction de la tunique interne des vaisseaux au cours de l'endocardite lente;

4° Cette réaction endothéliale joue un rôle essentiel dans le déterminisme des accidents périphériques de la maladie purpura, nodules d'Osler, infarctus viscéraux, etc.;

5° Mais cette réaction vasculaire est exceptionnelle, puisque les anomalies de la formule leucocytaire qui en sont la traduction sont extrêmement rares, ainsi que le prouvent les statistiques de Pepper, Thayer et de nous-mêmes.

En conséquence, la théorie de Merklen et Wolf, qui tend à faire de la maladie d'Osler une endothéliïte généralisée et non une affection uniquement localisée à l'endocarde, ne paraît pas acceptable. La maladie d'Osler semble bien être, avant tout, une endocardite et les réactions vasculaires no-

tées parfois dans cette affection sont trop contingentes par rapport à la régularité des lésions cardiaques pour pouvoir justifier une pareille conception;

6° Pour expliquer l'inconstance et la variabilité du processus d'atteinte vasculaire, il semble que l'on doive faire appel à des phénomènes d'ordre allergique. Les réactions endothéliales traduisant la réponse d'un système réticulo-endothélial sensibilisé par les décharges microbiennes parties de l'endocarde.

Des observations d'ordre anatomo-clinique et expérimental semblent bien légitimer cette hypothèse en démontrant l'importance des phénomènes de sensibilisation au cours des endocardites en général et de l'endocardite lente en particulier.

A l'heure où les progrès de la thérapeutique permettent déjà de réviser le pronostic fatal de la maladie d'Osler et font espérer que, bientôt, de nombreuses guérisons stables pourront être obtenues, l'étude de sa pathogénie peut sembler perdre une partie de sa valeur, mais elle garde, cependant, un intérêt général indiscutable, et c'est pourquoi nous l'avons abordée ici.

Bien des points obscurs subsistent sans doute, qu'il appartiendra à l'avenir d'éclaircir, et notre étude est bien trop modeste pour prétendre jeter ici beaucoup de lumière sur une question aussi délicate; mais si quelques clartés nouvelles, si minimes soient-elles, peuvent s'en être dégagées, nos vœux les plus chers seront comblés.

Vu : *Le Doyen,*
R. DUPERIE.

Vu : Bon à imprimer.
Le Président de thèse,
R. DAMADE.

Vu et permis d'imprimer.
A Bordeaux, le 4 octobre 1946.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD et FOIX. — L'endocardite maligne à forme anémique. *Arch. des Mal. du cœur,* t. VII, p. 289, 1914.

BARTLETT. — Localized leucocytosis associated with atypical phagocytic cells. *Boston Med. and Surgery Jour.,* p. 156, 1907.

BITTORF. — Endothelien im Stromenden blute und ihre beziehungen zu hâmorrhagisher diatèse. *Deutsche Arch. f. Klin. Med. Bd.,* 133, 1920.

BYKOVA. — Origine des histiocytes du phénomène de Bittorf dans le cas d'endocardite maligne. *Presse Médicale,* 8 juillet 1939.

CALUGAREANU. — L'endocardite à forme lente. *Ann. de Méd.,* t. XVII, p. 342, 1925.

COURTOIS-SUFFIT, SCHAEFFERT et GARCIN. — Un cas d'endocardite à forme d'anémie aplastique, *Arch. des Mal. du cœur,* t. XVII, 1924.

CORNIL, MOSINGER et JOUVE. — Sur les lésions hépatiques de l'endocardite maligne. *Ann. d'Anat. Path.,* 12, 1102-8, décembre 1935.

CORNIL, MOSINGER, et OHMER. — Les nécroses insulaires du foie, leur mécanisme et leur signification. *Rev. Médico-Chir. des mal. du foie,* 10, 367-411, sept.-oct. 1935.

Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 11009, p. 4. Citation de Rosnowsky.

FOIX, HILLEMAND et LEY. — Relativement au ramollissement cérébral, à sa fréquence et à son siège et à l'importance relative des oblitérations artérielles complètes ou incomplètes dans sa pathogénie. *Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris,* 11 février 1927.

FONTANA. — Ricerche su di uno speciale reperto ematologico nella endocardite lenta e su di reperti affini in varie altre conditioni. *Haematologica,* t. VII, pp. 271-376, 1926.

— Citations de Netousek, Hynek, Ghiron, Bignami, Borrissowa, Marchand, Aschoff et Kyiono, Stendeman, Herzog.

GARDÈRE, GIRARD et DAMEZ. — Sur un cas d'endocardite compliqué d'agranulocytose. *Lyon Médical,* 156, 229-37, 25 août 1935.

HAUTEFEUILLE et CAILLIAU. — L'endocardite lente de Jaccoud-Osler. *Paris Médical,* XVII, 24 février 1940.

HESS. — Zur Herkunft der im stroemenden blute bei endocarditis lenta verkommenden endothelien. *Deutsche Arch. f. Klin. Med. Bd.,* 138, 1922.

— Ueber endocarditis lenta. *Münch. Med. Wchschft,* 72, 205-209, 1925.

JOSEPH. — Hochtgradige Reticulo-endotheliale monozytosen bei endocarditis maligna. *Deutsche Med. Wchschft,* 51, 863, 1925.

JOUVE. — Thèse, Marseille, 1935, n° 30.

— Citation de Luthy, Mallory, Heinrichdorf, Kummestrel, Dietrich et Freifeld, Birkhang, Wadsworth, Semroth et Koch, Siegmund.

LIAN, NICOLAU et POINCLOUX. — Etude histologique du nodule d'Osler. *Presse Médicale,* 17 avril 1929.

LIAN, MOULONGUET et BROCART. — Les anévrysmes par ruptures artérielles au cours des endocardites lentes du type Jaccoud-Osler. *Presse Médicale,* 45, 1731, 34, 4 décembre 1937.

MERKLEN et WOLF. — Monocytes, monocytoses, leucémies à monocytes. *Presse Médicale,* 35, 145, 2 février 1927.

— Participation des endothélites artério-capillaires au syndrome d'Osler. *Presse Médicale,* 25 janvier 1928.

MORAWITZ. — Klinische beobachtung bei endocarditis lenta. *Münch. Med. Wchschft,* n° 46, 1921.

PATELLA. — La genesi endotheliale dei monocyti, delle forme di passaggio e dei cosidetti lymphocyti del sangue. *Haematologica,* V, VII, f. 1, 1923.

PEPPER. — The hematology of subacute bacterial endocarditis. *J. A. M. A.,* v. LXXXIX, n° 17, p. 1377, 22 octobre 1927.

— Citation de Clawson et Bell et Thayer.

RIST et ROLLAND. — Contribution à l'étude clinique, anatomique et pathogénique des infarctus et des hémorragies pulmonaires au cours des endocardites à évolution prolongée. *Ann. de Méd.,* t. XX, n° 3, p. 307, sept. 1926.

ROWLEY. — A fatal anemia with enormous number of circulating phagocyts. *Journ. Exp. Med.,* 1908.

SABRAZÈS. — Les endocardites. *La Médecine pratique,* n° 2, février 1928.

— *In Traité du sang*, de Gilbert et Weinberg, p. 199. Citation de Di Guglielmo.

SAMPSON, KERR et SIMPSON. — A study of macrophages in the human blood with special reference to their presence in two cases of subacute bacterial endocarditis. *Arch. of Int. Med.*, vol. XXXI, n° 6, 1923.

— Citation de Pappenheim, Eichort, Mac Callum, Bushneli.

SCHILLING. — Ueber Hochtgradige monozytosen mit makrophagen bei endocarditis ulcerosa und ueber die Herkunft der grossen mononuklearen. *Zeitsch. f. Klin. Med. Bd.*, 88, H 5-6, 1919.

SEYDERHELM. — Ueber der vorkommen von makrophagen im blute bei einem fall von endocarditis lenta. *Virchows Arch. f. Path. Anat. Bd.*, 243, S 462, 1923.

TICE and JAFFÉ. — Agranulocytosis, septis lenta with aplastic anemic blood picture; acute stem cell leukemia. *Med. Clin. of North. Amer.*, 17, 341-50, sept. 1933.

Imprimerie Charly DUBREUIL - BAZAS - Tél 67